

Chronic Wasting Disease

Lene Jung Kjær

1. Zoonotisk betydning

Chronic Wasting Disease (CWD), også kendt som skrantesyge på norsk, er en dødelig prion-sygdom, der rammer hjorte. Selvom CWD betragtes som den mest smitsomme af alle prionsygdomme¹, er der ikke indikationer på, at CWD kan føre til humane prion-infektioner², men da inkubationstiden for nogle typer af prionsygdomme kan være årtier, er det noget, der forudsætter overvågning gennem længere tid³. Forekomsten af nye CWD subtyper i Norge har ydermere bidraget til spekulationer om, hvorvidt disse nye subtyper kan sprænge den tilsyneladende artsbarriere^{4,5}. CWD-prionet er blevet fundet i kød hos inficerede hjorte^{1,3}, og the USA Centers for Disease Control and Prevention (CDC) og EFSA anbefaler, at hjorte fra CWD-områder testes for CWD, og at CWD-positive hjorte ikke konsumeres^{6,7}. Andre nyopdagede prionsygdomme såsom Camel prion disease er blevet diagnosticeret i de senere år og bidrager yderligere til spekulation om potentiel fremtidig smitte til mennesker^{3,8}.

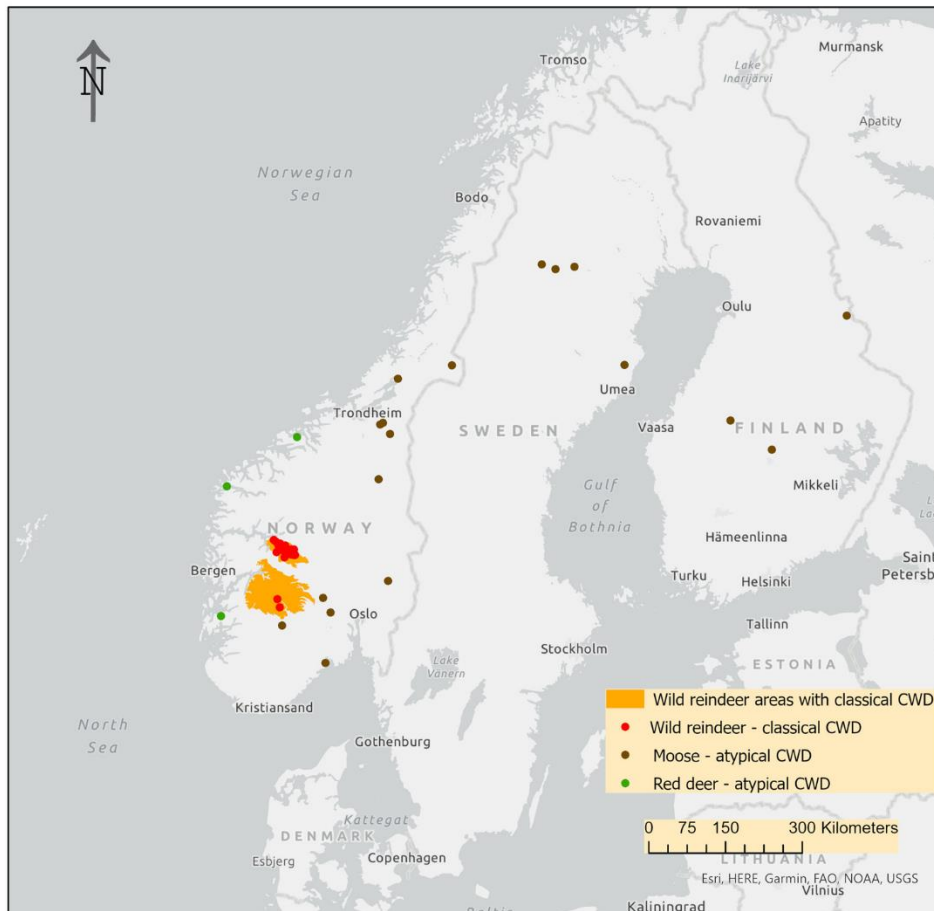
2. Beskrivelse af agens

Årsagen til CWD er prioner, der er selvpropagerende proteiner med en abnormal isoform – PrP^{Sc} i forhold til det normale cellulære prionprotein PrP^C^{9,10}. Prioner kan forårsage fatal transmissibel spongiform encephalopati (TSE) både hos dyr (f.eks. bovin spongiform encephalopati (BSE, kogalskab), CWD, scrapie) og mennesker (f.eks. Creutzfeldt-Jakobs sygdom (CJD), Kuru, fatal familiær søvnløshed)^{11,12}. TSE medfører degenerativ nedbrydning af centralnervesystemet, hvilket fører til spongiforme ændringer, gliose (en stigning i gliaceller i hjernen) og tab af neurale funktioner^{13,14}. Sygdommen kan opstå hos mennesker som erhvervet (f.eks. Kuru, variant CJD (vCJD)), nedarvet (f.eks. familiær CJD, Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrom, fatal familiær søvnløshed) eller sporadisk (f.eks. CJD, fatal søvnløshed)^{15,16}. Inkubationstiden på prionsygdomme afhænger meget af genetik, hvilken art, der er udsat for prionet, prionsubtype-barrierer, individets levetid og størrelse, hvor stor en dosis individet har været udsat for samt måden, hvorpå prionet er erhvervet¹⁷. I nogle tilfælde kan inkubationstiden strække sig over årtier^{3,18}. CWD menes at have en inkubationstid på 2-4 år¹⁹, og ved start af kliniske symptomer lever dyrene sjældent længere end 4 måneder til et år¹⁹.

CWD er den eneste kendte prionsygdom, der forekommer vildt i naturen. CWD blev først opdaget på hjortefarme i Colorado i slutningen af 1960'erne og har siden spredt sig til vilde og opdrættede hjorte i 26 stater, 3 canadiske provinser, Sydkorea (i Sydkorea var det et resultat af importerede hjorte), Norge, Finland, Sverige (Se Figur 1 for tilfælde i Fennoscandia)³.

I Fennoscandia blev der i 2016 konstateret CWD hos vilde rensdyr (*Rangifer tarandus tarandus*) i Nordfjella i Norge, og siden også hos elg (*Alces alces*)²⁰ (Norge, Sverige og Finland) og kronhjort (*Cervus elaphus*)²¹ (Norge, Figur 1)²². CWD subtypen fundet hos rensdyr i Norge var først troet at være samme subtype som hos de nordamerikanske hjorte (klassisk CWD)^{22,23}, dog er der fundet evidens for, at den norske rensdyr-CWD er forskellig fra den nordamerikanske, selvom de minder om hinanden⁵. Subtyperne fundet hos kronhjort og elg i både Norge, Sverige og Finland var af typer ikke før registreret hos hjorte (atypisk CWD)^{20,22}. Atypisk CWD var fundet i dyr på 10+ år, hvilket kan indikere, at disse typer af CWD måske er mindre smitsomme eller kan være opstået spontant og derfor ikke som følge af smitte fra rensdyr²⁰, dog er der endnu ikke endegyldigt evidens for dette (per december 2023), og nogle af prøverne fra kronhjort mangler stadig at blive færdiganalyserede. Hos klassisk CWD ophobes prioner i det lymfoide væv og centralnervesystemet^{24,25} (af EFSA betegnet

som Ly+ varianten af CWD²⁶), hvorimod der hos atypisk CWD ikke ophobes CWD-prioner i det lymfoide væv, men kun i centralnervesystemet²⁶ (betegnet af EFSA som Ly- varianten²⁶)



Figur 1. Kort over CWD i Norge, Sverige og Finland (sidst opdateret 18. april, 2023). Data er leveret af det norske Nationale Hjortevildtregister, det norske Miljødirektorat, det svenske Nationale Veterinærinstitut og af den finske Fødevarermyndighed. Kortet vedligeholdes af det norske Institut for Naturforskning (kontakt Dr. Christer M. Rolandsen) og opdateres på (<https://www.hjortevilt.no/skrantesjuka-cwd/cwd-in-norway-english/>) © Norsk institut for naturforskning.

2.1. Spredningsveje og prævalenser

CWD smitter både direkte mellem hjorte og indirekte gennem etablering af et miljøreservoir. Dette kan gøre det meget svært at slippe af med CWD, hvis først introduceret²⁷⁻²⁹. I Colorado, hvor sygdommen har været endemisk i mange år, er der fundet prævalenser hos storøret hjort (*Odocoileus hemionus*), der spænder fra 20 til 40%³⁰, og dette falder sammen med et fald i hjortebestanden siden fremkomsten af CWD. Edmunds et al.³¹ rapporterede en årlig tilbagegang på 10,4% i bestandene af virginiahjorte (*Odocoileus virginianus*) i CWD-positive områder i Wyoming, hvor prævalensniveauerne spændte fra 28,8% hos hanner til 42% hos hunner. Også i Wyoming fandt DeVivo et al.³² en gennemsnitlig årlig CWD-prævalens hos storøret hjort på 24% samtidig med en årlig tilbagegang i hjortebestanden på 21%. I Norge, Sverige og Finland er der i CWD-områder kun fundet prævalenser på under 1%²⁶, men det skal påpeges, at CWD kun har været til stede siden 2016 (imod ca. 50 år i USA), så det kan forventes, at prævalensen muligvis vil stige med tiden. Dette kan tyde på, at hvis CWD introduceres til Danmark, er der risiko for udvikling af høje prævalenser og et betydeligt miljøreservoir af CWD-prioner med resulterende fald i den danske hjortebestand samt en

trussel mod opdrættede hjorte. I USA er der tidligere forsøgt kontrol af CWD hos opdrættede hjorte gennem karantæner og aflivning, men pga. miljøreservoirer har det vist sig umuligt at kontrollere CWD⁴. Derfor vil det også næsten være umuligt at kontrollere CWD i de fritlevende danske hjortebestande.

3. Human medicinsk betydning

Der er ikke indikationer på, at CWD kan føre til humane prion-infektioner^{2,10,33}, dog kan det ikke udelukkes 100%^{34,35}. Ydermere hvis nye subtyper af CWD potentielt kan springe artsbarrieren, vil vi kunne se lignende scenarier som ved BSE-udbruddet i England i 1980-1990'erne. CWD kan smitte fra dyr til dyr ved direkte kontakt, og hvis en evt. zoonotisk CWD har samme smitemønster, kan det føre til alvorlige smitteudbrud i befolkningen. Det kan dog tage flere år at påvise en evt. CWD smitte til mennesker, da inkubationstiden i nogle tilfælde vil vare årtier. Hvis nye varianter af CWD springer artsbarrieren, vil case-fatality være 100%, da der på nuværende tidspunkt ikke findes nogen behandling eller effektive vacciner mod prionsygdomme^{36,37}. Dette må dog regnes for at være meget usandsynligt, og en human risiko vil snarere komme fra en ukendt prionsygdom X end fra muteret CWD.

4. Veterinær-medicinsk betydning (herunder afficerede dyrearter)

Hidtil er forskellige arter fra en række hjorteslægter blevet inficeret, herunder storøret hjort, virginiahjort, sikahjort (*Cervus nippon*³⁸), kronhjort, wapiti (*Cervus Canadensis*)^{29,39,40}, rensdyr²³ og elg⁴¹, og derfor må man som udgangspunkt gå ud fra, at de fleste hjortearter er modtagelige for CWD. Dog er der tegn på, at dådyr (*Dama dama*) er forholdsvist resistente og kun kan inficeres under eksperimentelle forhold^{42,43}. Indtil nu er CWD begrænset til hjorte, men eksperimentelle forsøg har påvist potentiale for smitte til husdyr såsom får, svin og kvæg⁴⁴⁻⁴⁹.

CWD er som andre prionsygdomme fatal, og der findes ingen vacciner eller behandlingsmuligheder^{36,37}.

5. Velfærd og sundhed for dyrene

CWD har alvorlige konsekvenser for dyrevelfærden. I slutfasen af CWD-infektion lider de inficerede hjortedyr betragteligt og udviser symptomer såsom stress, overdreven spyttsekretion, rystelser, manglende koordination og til sidst død³⁹.

6. Samfundsmæssig betydning, herunder borgernes subjektive risikopfattelse og betydning for miljøet

Hvis CWD introduceres til Danmark, kan der opbygges miljøreservoirer af CWD-prionet, der fortløbende kan smitte nye modtagelige hjorte. Dette kan gøre det umuligt at kontrollere CWD i de fritlevende danske hjortebestande, og CWD kan dermed føre til varige miljøskader, hvor op mod 20-40% af danske hjorte er smittede, som tilfældet er visse steder i USA³⁰. Ved udbrud i opdrættede hjorte vil det ikke være muligt at genoptage hjortehold i flere år efter aflivning. Studier har påvist en resistens på minimum 1-3 år i jord og op til 8 år i vand⁵⁰ selv efter behandling med desinfektionsmidler⁵¹.

Et udbrud af CWD i Danmark vil potentielt mindske efterspørgslen på og bremse handel med hjortekød. CWD-prionet er blevet fundet i kød hos inficerede hjorte^{1,3}, og selvom det ikke er bevist, at CWD kan smitte til mennesker, anbefaler CDC og EFSA, at hjorte fra CWD-områder testes, og at CWD-positive hjorte ikke konsumeres^{6,7}. Dette kan forårsage en øget frygt hos befolkningen og hos

jægere af hjortevildt og kan dermed bidrage til højere risikoopfattelser, end der er videnskabeligt belæg for.

7. Handelsmæssig og økonomisk betydning

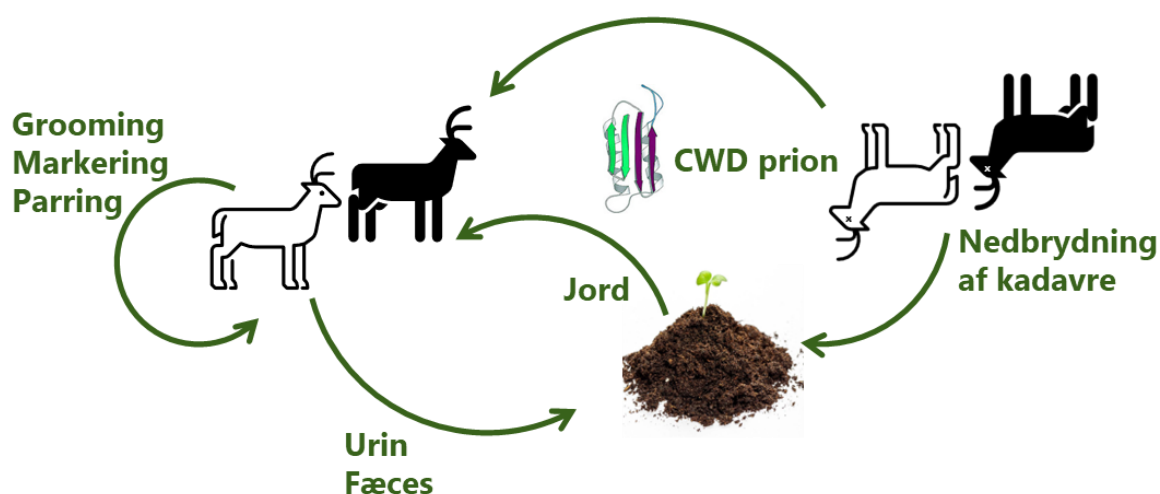
Der er i oktober 2023 registreret 446 hjortefarme i CHR-registret, som omfatter både hjortehold, naturpleje med hjorte, økologiske hjortehold og zoologiske haver med hjortehold. Den største hjortebeholdning registreret er på 2000 dyr (Dyrehaven), de resterende beholdninger rangerer fra 1 – 400 dyr. Arter, der holdes, er dådyr, kronhjort, sikahjort og rensdyr, og udover opdrættede hjorte har vi i Danmark fritlevende rådyr (*Capreolus capreolus*), kronhjort, sikahjort og dådyr.

Da en beholdning med konstateret CWD skal slås ned, vil dette have veterinære omkostninger både i form af nedslåning af produktions- og avlsdyr, tab i forbindelse med tomme stalde og test af yderligere hjortehold med forbindelse til CWD-beholdningen. Dette giver et økonomisk tab for beholdningsejeren, der kan være længerevarende, idet et nyt hjortehold ikke umiddelbart kan etableres på samme lokalitet straks efter aflivning grundet persistens i miljøet⁵¹.

Ydermere vil det give store økonomiske omkostninger, hvis CWD spredes til vildtlevende hjorte eller hjorte i dyreparker, da disse også ville skulle slås ned, og indvandring af nye hjorte til området bør forsøges forhindret. Dette vil også påvirke jægere samt turister og almindelige borgere, der ynder at besøge skove/parker med meget hjortevildt – f.eks. Dyrehaven. I USA har føderale institutioner tilsammen brugt over \$284.1 million på CWD-relaterede tiltag mellem 2000 og 2021⁵², og i Norge har det norske Miljødirektorat brugt 13,6 million NOK i 2020, 12,7 million NOK i 2021 og 12,8 million NOK i 2022 på CWD-bekæmpelse, hvor de største udgifter var til kortlægning, mærkning af hjortevildt, transport af hjorte, forskning, hegnopsætning og vedligehold, feltarbejde mm.⁵³. Derfor må man forvente betragtelige økonomiske udgifter ved et CWD-udbrud i Danmark.

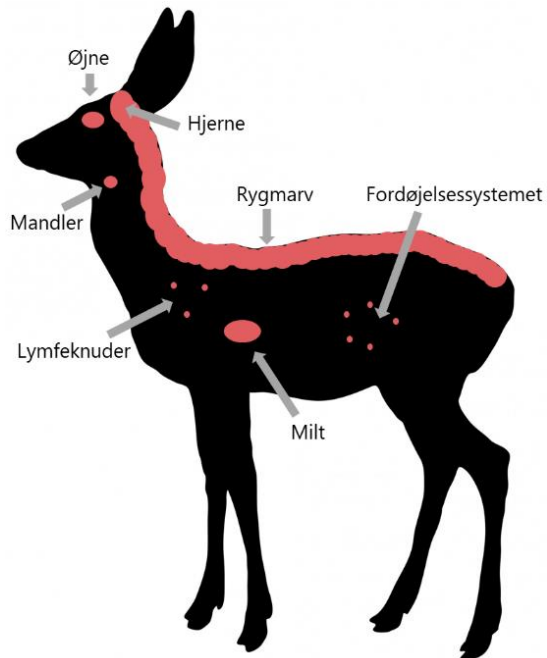
8. Epidemiologi

CWD-prionet spredes mellem hjorte via direkte kontakt og via et miljøreservoir^{3,54} (Figur 2). CWD-prionet er blevet isoleret fra spyt, urin, fæces og kadavere af inficerede dyr, men ligesom andre prioner kan det overleve i miljøet i op til flere år^{3,54}.



Figur 2. CWD kan spredes fra hjort til hjort via direkte kontakt og via miljøet, da CWD-prionet kan overleve i jorden i flere år⁵¹. Fotos brugt til at fremstille denne figur er under [CC BY-NC-ND](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) licens.

Som ved andre prion-sygdomme ophobes CWD prionet i centralnervesystemet og i lymfoide væv (Figur 3) og forårsager hulrum i nerveceller, svampede vævsstrukturer i nervefibre og synapser, øget størrelse og antal af astrocytter (støtteceller) i hjernen, hyperplasi og floride amyloide plaques (ansamlinger af prionproteinerne)^{24,25}.



Figur 3. CWD-prionet ophober sig typisk i centralnervesystemet, såsom hjernen og rygmarven. Det findes også i øjne, lymfeknuder, mandler, fordøjelsessystemet og milten.

Atypisk CWD (af EFSA betegnet Ly-²⁶), fundet hos kronhjort og elg i Fennoscandia^{20,22}, indebærer ikke ophobning af CWD-prionet i det lymfoide væv, men kun i centralnervesystemet²⁶. Generelt blev atypisk CWD fundet i dyr på 10+ år, og der spekuleres i om denne type af CWD måske er mindre smitsom eller kan være opstået spontant²⁰.

Kliniske tegn på CWD inkluderer vægttab, adfærsændringer, nedsat eller manglende muskelaktivitet i vommen og savlen. Ydermere sker der også en gradvis nedsat fysisk form og tab af kropsmasse, hvilket resulterer i udmagring, derfor termen "wasting disease/skrantesyge", samt depression og tab af frygt for mennesker⁵⁵. I senere stadier kan påvirkede dyr udvise øget tørst, øget vandladning, øget spytproduktion og generel ukoordination. Det kliniske forløb hos dyr i fangenskab varer fra et par uger op til 3-4 måneder, før døden indtræffer⁵⁶.

Inkubationstid og udvikling af kliniske tegn menes at være associeret med PRNP-genet hos hjorte, hvor nogle polymorfismer af genet medfører lavere CWD-infektionsrater og langsommere udvikling af klinisk CWD⁵⁷. Eksperimenter har vist, at inkubationstiden hos storøret hjort var omkring 15 måneder, mens den hos wapitihjorte var mellem 12 og 34 måneder, hvor nogle PRNP genotyper hos begge arter udviste længere inkubationstid⁵⁶. Generelt er der fundet højere CWD-prævalens hos hanhjorte end hos hunhjorte, hvilket sandsynligvis kan forklares ved forskelligheder i adfærd: hanner hos visse arter af hjorte danner store bachelorgrupper og generelt bevæger hanhjorte sig over større afstande og er i kontakt med flere hunner, hvilket kan øge kontaktraten^{30,56}.

9. Eksisterende overvågningsstrategier (eksisterende og mulige fremtidige); early detection, silent spread, risk based surveillance of transmission

Mellem 2007-2010 gennemførte den Europæiske Kommission en undersøgelse af CWD blandt 21 medlemslande samt Norge⁵⁸ uden at finde CWD-positive hjorte⁵⁶. Efterfølgende, efter det først fund

af CWD i Norge i 2016²³, implementerede den Europæiske Kommission fra 2018-2020 et nyt CWD-overvågningsprogram for hjortedyr i de seks EU-lande, der har rensdyr og/eller elge (Estland, Finland, Letland, Litauen, Polen og Sverige)^{26,59}. Ydermere startede Island og Norge også deres egne overvågningsprogrammer i denne tidsperiode. I dette overvågningsprogram blev der fundet 13 nye tilfælde af CWD i hhv. Norge, Sverige og Finland²⁶. Grundet fund af CWD, forlængede Sverige overvågningsprogrammet til at vare til februar 2022²⁶. Siden dette har de enkelte lande foretaget forskellige former for overvågning²⁶. I Danmark finansierede Fødevarerstyrelsen, at Københavns Universitet i samarbejde med Jægerforbundet testede nedlagt hjortevildt og faldvildt for CWD i efteråret 2022, uden dog at finde positive prøver^{60,61}. EFSA har generelt anbefalet at alle medlemslande kører en minimal baggrundsovervågning for CWD samt etablerer et godt system for prøvetagning og tests²⁶.

Der er på nuværende tidspunkt på EU-plan med Dyresundhedsloven indført begrænsninger af flytninger af dyr fra Norge, Sverige og Finland til Danmark og andre EU-medlemslande⁶². Dog kan introduktion også ske via inficeret kød, trofæer eller andet materiale udvundet fra hjorte. Der er pt. indført restriktioner på indførsel af urinlokkemidler fra Fennoscandia, da levende dyr samt urinlokkemidler synes at være den mest sandsynlige CWD-smittevej ifølge EFSA⁵⁶.

10. Diagnostik

De nuværende standardmetoder til diagnosticering af CWD indebærer post-mortem screening af obex eller retrofaryngeale lymfeknudebiopsier ved hjælp af en enzymkoblet immunosorbent assay (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) og bekræftelse via immunohistokemi (IHC)^{63,64}. IHC-resultater kræver en kvalificeret patolog og giver en kvalitativ måling af sygdomsudvikling. Antemortem ELISA og IHC-test kan udføres med prøver fra rectoanale lymfevæv (rectoanal mucosa-associated lymph tissue, RAMALT)⁶⁵. Dog indebærer en antemortem RAMALT-biopsi fangst, lokalbedøvelse og kirurgisk prøvetagning af endetarmen, hvilket gør processen besværlig og stressende for dyrene⁶⁴.

Nyere metoder er protein misfolding cyclic amplification (PMCA) og real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC). Begge metoder er udviklet til at amplificere prioner i prøver og dermed være yderst følsomme og specifikke^{66,67}. Hvor PMCA bruger ulyd eller andre energikilder for at inducere foldning, bruger RT-QuIC reeltidskonvertering ved at måle quaking-aktivitet (realtidsvibrationer eller bevægelser, der opstår som følge af konverteringen af normale prionproteiner til unormale former)^{64,66}. Begge metoder har vist sig effektive til påvisning af prioner i væv og kropsvæsker, selv i minimale mængder, og kan derfor vise sig nyttige i forbindelse med antemortem populationsundersøgelser^{64,67}.

Mere forskning inden for prioner er nødvendigt, da der stadig er manglende viden om, hvordan prioner smitter afhængigt af subtyper – hvilket besværliggør prædiktioner for risiko af smitte til mennesker⁴.

11. Muligheder for forebyggelse af infektion hos dyr (af introduktion af agens samt etablering/udvikling af forebyggende vaccinationsstrategier)

Forebyggelse af CWD-introduktion til Danmark kan ske i form af restriktioner, som der f.eks. allerede er indført med den nye Dyresundhedslov, hvor der er implementeret begrænsninger mht. flytninger af dyr fra Norge, Sverige og Finland til Danmark og andre EU-medlemslande⁶².

Der findes ingen vacciner mod CWD^{36,37}.

12. Muligheder for kontrol, inddæmning og bekæmpelse (af spredning) herunder nedslånings- og stand still-strategier baseret på simuleringsmodeller

På trods af forvaltningsmæssige tiltag hos opdrættede hjorte gennem karantæner og aflivning, har det vist sig umuligt at kontrollere CWD pga. prion-persistensen i miljøet⁴. Kontrol af fritlevende hjorte er derfor næsten umuligt, selvom Norge i deres forsøg på kontrol aflivede mere end 2000 rensdyr i 2018 og efterfølgende har forsøgt at forhindre migration ind i det afficerede område⁶⁸. Indtil videre er aflivning og sikker bortskaffelse af inficerede dyr den anbefalede metode for kontrol. Man kan forsøge sig med opsætning af hegn omkring kontaminerede områder og indføre transportrestriktioner, mærkning af hjorte, og muligvis kan det være nødvendigt helt at fjerne hjortevildt fra ramte natur-, landbrugs- og forstads-områder og i bufferzoner.

13. Muligheder for forebyggelse og behandling (vacciner og pharma) af mennesker

Der findes ingen vacciner eller behandling af prionsygdomme generelt, hverken hos dyr eller mennesker^{36,37}. Mht. forebyggelse er der indtil videre intet, der tyder på, at prioner kan smitte gennem direkte menneske-til-menneske kontakt, men kræver oral indtagelse af inficerede animalske produkter⁶⁹. Selvom der ikke er indikationer på, at CWD kan smitte til mennesker^{2,10,33}, har CDC og EFSA forebyggende anbefalet ikke at indtage CWD-inficeret kød^{6,7}. Forskere har dog fundet, at scrapie-prioner kan overføres aerosolt til mus i laboratoriet^{70,71}, og at CWD-prioner kan overføres aerosolt til virginiahjorte in vivo⁷². Indtil videre er det ikke bevist, at prioner kan smitte aerosolt under naturlige forhold⁷¹, men dette betyder dog, at ved eventuelle prion/CWD-udbrud er det nødvendigt at undervise i biosikkerhed mht. håndtering af inficerede produkter i laboratoriet, på slagterier og i felten⁷¹.

14. Effekten af fremtidige risikofaktorer – herunder klimaændringer (højere temperaturer og ekstreme nedbørsbegivenheder) og betydningen af ændringer i produktionsforhold, introduktion af eksotiske vektorer, mellem-værter og reservoir-værter samt resultatet af nye rewilding-indsatser i naturen

Der er ikke noget, der tyder på, at prionet, der forårsager CWD, er påvirket af klima. Dog kan klima påvirke adfærd, udbredelse og densitet af hjorte, der på den måde kan have indflydelse på spredning af CWD⁷³. Geografisk spredning ser ud til at være drevet af flytning af dyr og international handel med produkter fra hjorte, f.eks. urin-baserede lokkemidler til jagt.

15. Litteratur

1. Nemani, S. K., Myskiw, J. L., Lamoureux, L., Booth, S. A. & Sim, V. L. Exposure Risk of Chronic Wasting Disease in Humans. *Viruses* 2020, Vol. 12, Page 1454 **12**, 1454 (2020).
2. Waddell, L. *et al.* Current evidence on the transmissibility of chronic wasting disease prions to humans—A systematic review. *Transbound. Emerg. Dis.* **65**, 37–49 (2018).
3. Watson, N. *et al.* The importance of ongoing international surveillance for Creutzfeldt–Jakob disease. *Nat. Rev. Neurol.* 2021 **17**, 362–379 (2021).
4. Hannaoui, S., Schatzl, H. M. & Gilch, S. Chronic wasting disease: Emerging prions and their potential risk. *PLOS Pathog.* **13**, e1006619 (2017).
5. Nonno, R. *et al.* Studies in bank voles reveal strain differences between chronic wasting disease prions from Norway and North America. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **117**, 31417–31426 (2020).
6. Prevention | Chronic Wasting Disease (CWD) | Prion Disease | CDC. <https://www.cdc.gov/prions/cwd/prevention.html>.

7. Koutsoumanis, K. *et al.* Update on chronic wasting disease (CWD) III. *EFSA J.* **17**, (2019).
8. Babelhadj, B. *et al.* Prion Disease in Dromedary Camels, Algeria. *Emerg. Infect. Dis.* **24**, 1029 (2018).
9. Di Bari, M. A. *et al.* Chronic Wasting Disease in Bank Voles: Characterisation of the Shortest Incubation Time Model for Prion Diseases. *PLoS Pathog.* **9**, e1003219 (2013).
10. Cheng, Y. C. *et al.* Early and Non-Invasive Detection of Chronic Wasting Disease Prions in Elk Feces by Real-Time Quaking Induced Conversion. *PLoS One* **11**, e0166187 (2016).
11. Jankovska, N. *et al.* Human prion disorders: Review of the current literature and a twenty-year experience of the national surveillance center in the czech republic. *Diagnostics* **11**, 1821 (2021).
12. Nyström, S. & Hammarström, P. Is the prevalent human prion protein 129M/V mutation a living fossil from a Paleolithic panzootic superprion pandemic? <http://dx.doi.org/10.4161/pri.27601> **8**, (2014).
13. Beisel, C. E. & Morens, D. M. Variant Creutzfeldt-Jakob disease and the acquired and transmissible spongiform encephalopathies. *Clin. Infect. Dis.* **38**, 697–704 (2004).
14. Zerr, I. & Parchi, P. Chapter 9 - Sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. in *Human Prion Diseases* (eds. Pocchiari, M. & Manson, J.) vol. 153 155–174 (Elsevier, 2018).
15. Mead, S. Prion disease genetics. *Eur. J. Hum. Genet.* **2006 143** **14**, 273–281 (2006).
16. Puoti, G. *et al.* Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis. *Lancet Neurol.* **11**, 618–628 (2012).
17. Bae, S. E., Jung, S., Kim, H. Y. & Son, H. S. Correlation analysis for the incubation period of prion disease. *Prion* **6**, 276 (2012).
18. Collinge, J. *et al.* Kuru in the 21st century—an acquired human prion disease with very long incubation periods. *Lancet* **367**, 2068–2074 (2006).
19. Williams, E. S. *Chronic Wasting Disease*. *Vet Pathol* vol. 42 (2005).
20. Pirisinu, L. *et al.* Novel type of chronic wasting disease detected in moose (*Alces alces*), Norway. *Emerg. Infect. Dis.* **24**, 2210–2218 (2018).
21. Vikøren, T. *et al.* First Detection of Chronic Wasting Disease in a Wild Red Deer (*Cervus elaphus*) in Europe. *J. Wildl. Dis.* **55**, 970–972 (2019).
22. Tranulis, M. A. *et al.* Chronic wasting disease in Europe: new strains on the horizon. *Acta Vet. Scand.* **63**, 1–15 (2021).
23. Benestad, S. L., Mitchell, G., Simmons, M., Ytrehus, B. & Vikøren, T. First case of chronic wasting disease in Europe in a Norwegian free-ranging reindeer. *Vet. Res.* **47**, 88 (2016).
24. Liberski, P. P., Guiroy, D. C., Williams, E. S., Walis, A. & Budka, H. Deposition patterns of disease-associated prion protein in captive mule deer brains with chronic wasting disease. *Acta Neuropathol.* **102**, 496–500 (2001).
25. Williams, E. S. & Young, S. Neuropathology of Chronic Wasting Disease of Mule Deer (*Odocoileus hemionus*) and Elk (*Cervus elaphus nelsoni*). *Vet. Pathol.* **30**, 36–45 (1993).
26. Koutsoumanis, K. *et al.* Monitoring of chronic wasting disease (CWD) (IV). *EFSA J.* **21**, e07936 (2023).

27. Mathiason, C. K. *et al.* Infectious Prions in Pre-Clinical Deer and Transmission of Chronic Wasting Disease Solely by Environmental Exposure. *PLoS One* **4**, e5916 (2009).
28. Miller, M. W. & Williams, E. S. Horizontal prion transmission in mule deer. *Nature* **425**, 35–36 (2003).
29. Williams, E. S., Miller, M. W., Kreeger, T. J., Kahn, R. H. & Thorne, E. T. Chronic Wasting Disease of Deer and Elk : A Review with Recommendations for Management. *J. Wildl. Manage.* **66**, 551–563 (2002).
30. Miller, M. W. *et al.* Lions and Prions and Deer Demise. *PLoS One* **3**, e4019 (2008).
31. Edmunds, D. R. *et al.* Chronic Wasting Disease Drives Population Decline of White-Tailed Deer. *PLoS One* **11**, e0161127 (2016).
32. DeVivo, M. T. *et al.* Endemic chronic wasting disease causes mule deer population decline in Wyoming. *PLoS One* **12**, (2017).
33. Kong, Q. *et al.* Chronic Wasting Disease of Elk: Transmissibility to Humans Examined by Transgenic Mouse Models. *J. Neurosci.* **25**, 7944–7949 (2005).
34. Davenport, K. A. *et al.* Insights into Chronic Wasting Disease and Bovine Spongiform Encephalopathy Species Barriers by Use of Real-Time Conversion. *J. Virol.* **89**, 9524–9531 (2015).
35. Barria, M. A., Telling, G. C., Gambetti, P., Mastrianni, J. A. & Soto, C. Generation of a New Form of Human PrP^{Sc} *in Vitro* by Interspecies Transmission from Cervid Prions * . *J. Biol. Chem.* **286**, 7490–7495 (2011).
36. Ludewigs, H. *et al.* Therapeutic approaches for prion disorders. <https://doi.org/10.1586/14787210.5.4.613> **5**, 613–630 (2014).
37. Mabbott, N. A. Prospects for safe and effective vaccines against prion diseases. <http://dx.doi.org/10.1586/14760584.2015.965691> **14**, 1–4 (2014).
38. Roh, I.-S. *et al.* First report of a strong association between genetic polymorphisms of the prion protein gene (PRNP) and susceptibility to chronic wasting disease in sika deer (*Cervus nippon*). *Transbound. Emerg. Dis.* **69**, e2073–e2083 (2022).
39. Miller, M. W. *et al.* Epizootiology of Chronic Wasting Disease in free-ranging cervids in Colorado and Wyoming. *J. Wildl. Dis.* **36**, 676–690 (2000).
40. Saunders, S. E., Bartelt-Hunt, S. L. & Bartz, J. C. Occurrence, transmission, and zoonotic potential of chronic wasting disease. *Emerg. Infect. Dis.* **18**, 369–376 (2012).
41. Baeten, L. A., Powers, B. E., Jewell, J. E., Spraker, T. R. & Miller, M. W. A Natural Case of Chronic Wasting Disease in a Free-ranging Moose (*Alces alces shirasi*). *J. Wildl. Dis.* **43**, 309–314 (2007).
42. Hamir, A. N. *et al.* Experimental transmission of chronic wasting disease (CWD) from elk and white-tailed deer to fallow deer by intracerebral route: Final report. *Can. J. Vet. Res.* **75**, 152 (2011).
43. Rhyan, J. C. *et al.* Failure of fallow deer (*Dama dama*) to develop chronic wasting disease when exposed to a contaminated environment and infected mule deer (*Odocoileus hemionus*). *J. Wildl. Dis.* **47**, 739–744 (2011).
44. Hamir, A. N. *et al.* Preliminary Findings on the Experimental Transmission of Chronic Wasting

- Disease Agent of Mule Deer to Cattle. *J. Vet. Diagnostic Investig.* **13**, 91–96 (2001).
45. Hamir, A. N., Miller, J. M., Kunkle, R. A., Hall, S. M. & Richt, J. A. Susceptibility of cattle to first-passage intracerebral inoculation with chronic wasting disease agent from white-tailed deer. *Vet. Pathol.* **44**, 487–493 (2007).
 46. Hamir, A. N. *et al.* Transmission of chronic wasting disease of mule deer to Suffolk sheep following intracerebral inoculation. *J. Vet. Diagnostic Investig.* **18**, 558–565 (2006).
 47. Escobar, L. E. *et al.* The ecology of chronic wasting disease in wildlife. *Biol. Rev.* **95**, 393–408 (2020).
 48. Moore, S. J. *et al.* Experimental Transmission of the Chronic Wasting Disease Agent to Swine after Oral or Intracranial Inoculation. *J. Virol.* **91**, (2017).
 49. Moore, R.-A., Vorberg, I. & Priola¹, S.-A. Species barriers in prion diseases --- brief review. in *Infectious Diseases from Nature: Mechanisms of Viral Emergence and Persistence* (eds. Peters, C. J. & Calisher, C. H.) 187–202 (Springer Vienna, 2005).
 50. Yuan, Q. *et al.* Sensitive detection of chronic wasting disease prions recovered from environmentally relevant surfaces. *Environ. Int.* **166**, 107347 (2022).
 51. Miller, M. W., Williams, E. S., Hobbs, N. T. & Wolfe, L. L. Environmental Sources of Prion Transmission in Mule Deer. *Emerg. Infect. Dis.* **10**, 1003 (2004).
 52. Chiavacci, S. J. The economic costs of chronic wasting disease in the United States. *PLoS One* **17**, e0278366 (2022).
 53. Mattilsynet og Miljødirektoratet. *Skrantesjuka - Årsrapport for 2022*. (2023).
 54. Miller, M. W. & Wild, M. A. Epidemiology of Chronic Wasting Disease in Captive White-Tailed and Mule Deer. *J. Wildl. Dis.* **40**, 320–327 (2004).
 55. Williams, E. S. Scrapie and chronic wasting disease. *Clin. Lab. Med.* **23**, 139–159 (2003).
 56. Ricci, A. *et al.* Chronic wasting disease (CWD) in cervids. *EFSA J.* **15**, e04667 (2017).
 57. Robinson, S. J., Samuel, M. D., O'Rourke, K. I. & Johnson, C. J. The role of genetics in chronic wasting disease of North American cervids. *Prion* **6**, 153–162 (2012).
 58. 2007/182/EC: Commission Decision of 19 March 2007 on a survey for chronic wasting disease in cervids (notified under document number C(2007) 860) (Text with EEA relevance). (2007).
 59. Commission Regulation (EU) 2017/1972 of 30 October 2017 amending Annexes I and III to Regulation (EC) No 999/2001 of the European Parliament and of the Council as regards a surveillance programme for chronic wasting disease in cervids in Estonia, Finland,. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/ALL/?uri=CELEX%3A32017R1972> (2017).
 60. Hjælp med indsamling af prøver fra hjortevildt - Danmarks Jægerforbund. <https://www.jaegerforbundet.dk/om-dj/dj-medier/nyhedsarkiv/2022/hjaelp-med-indsamling-af-prover-fra-hjortevildt/>.
 61. Ingen Chronic Wasting Disease hos dansk hjortevildt - Danmarks Jægerforbund. <https://www.jaegerforbundet.dk/om-dj/dj-medier/nyhedsarkiv/2022/ingen-chronic-wasting-disease-hos-dansk-hjortevildt/>.
 62. Commission Regulation (EU) 2022/2246 of 15 November 2022 amending Annexes VIII and IX to Regulation (EC) No 999/2001 of the European Parliament and of the Council as regards chronic wasting disease in live cervids (Text with EEA relevance). *Off. J. Eur. Union* **59**, (2022).

63. Bloodgood, J., Kiupel, M., Melotti, J. & Straka, K. Chronic wasting disease diagnostic discrepancies: The importance of testing both medial retropharyngeal lymph nodes. *J. Wildl. Dis.* **57**, 194–198 (2021).
64. Burgener, K. R. *et al.* Diagnostic testing of chronic wasting disease in white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) by RT-QuIC using multiple tissues. *PLoS One* **17**, 1–16 (2022).
65. Thomsen, B. V. *et al.* Diagnostic accuracy of rectal mucosa biopsy testing for chronic wasting disease within white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) herds in North America: Effects of age, sex, polymorphism at PRNP codon 96, and disease progression. *J. Vet. Diagnostic Investig.* **24**, 878–887 (2012).
66. Holz, C. L. *et al.* Evaluation of Real-Time Quaking-Induced Conversion, ELISA, and Immunohistochemistry for Chronic Wasting Disease Diagnosis. *Front. Vet. Sci.* **8**, 1–11 (2022).
67. Benavente, R., Reed, J. H., Lockwood, M. & Morales, R. PMCA screening of retropharyngeal lymph nodes in white-tailed deer and comparisons with ELISA and IHC. *Sci. Rep.* **13**, 20171 (2023).
68. Mysterud, A. & Rolandsen, C. M. A reindeer cull to prevent chronic wasting disease in Europe. *Nat. Ecol. Evol.* **2018 29 2**, 1343–1345 (2018).
69. Gough, K. C. & Maddison, B. C. Prion transmission: Prion excretion and occurrence in the environment. *Prion* **4**, 275 (2010).
70. Haybaeck, J. *et al.* Aerosols transmit prions to immunocompetent and immunodeficient mice. *PLoS Pathog.* **7**, (2011).
71. Stitz, L. & Aguzzi, A. Aerosols: An underestimated vehicle for transmission of prion diseases? *Prion* **5**, 138 (2011).
72. Denkers, N. D. *et al.* Aerosol Transmission of Chronic Wasting Disease in White-Tailed Deer. *J. Virol.* **87**, 1890–1892 (2013).
73. Islam, M. R., Bulut, U., Feria-Arroyo, T. P., Tyshenko, M. G. & Oraby, T. Modeling the Impact of Climate Change on Cervid Chronic Wasting Disease in Semi-Arid South Texas. *Front. Epidemiol.* **2**, (2022).